#### WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGEN IUM Internationales Büro

### INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5:

A61K 31/19, 9/20

(11) Internati nale Veröffentlichungsnummer:

WO 93/23026

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

25. November 1993 (25.11.93)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP93/01243

(22) Internationales Anmeldedatum:

19. Mai 1993 (19.05.93)

benstrasse 30, D-6700 Ludwigshafen (DE).

(74) Anwalt: GRUSSDOR, Jürgen; Zellentin & Partner, Ru-

(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) Prioritätsdaten:

P 42 16 756.6

21. Mai 1992 (21.05.92)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): PHAR-MATRANS SANAQ AG [CH/CH]; Birsigstrasse 26,

CH-4011 Basel (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GEISSLINGER, Gerd [DE/DE]; Tucherstr. 15, D-8500 Nürnberg (DE). BRU-NE, Kay [DE/DE]; Rathsberg-Weiherackerweg 17, D-8525 Marloffstein (DE). BAUER, Kurt [DE/DE]; Implication (DE). BAUER, Kurt [DE/DE]; Implication (DE). Fenkeler 4, D-7800 Freiburg (DE). HUBER, Anton, S. [CH/CH]; Birsigstr. 26, CH-4011 Basel (CH).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: 2-ARYLPROPIONIC ACID COMPOSITIONS AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME

(54) Bezeichnung: 2-ARYLPROPIONSÄURE-ZUBEREITUNGEN UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

#### (57) Abstract

A process is disclosed for preparing a composition of 2-arylpropionic acid derivates which can be more easily shaped into tablets and which contains known additives or excipients. The arylpropionic acid is mixed with a calcium compound and is pressed into tablets after the remaining additives and/or excipients have been admixed. Also disclosed are thus prepared pharmaceutical compositions.

#### (57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Zubereitungen aus 2-Arylpropionsäurederivaten mit verbesserter Tablettierbarkeit, welche an sich bekannte Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthalten, wobei die Arylpropionsäure mit einer Calciumverbindung gemischt wird, und nach Zusatz der übrigen Hilfs- und/oder Trägerstoffe zu Tabletten verpreßt wird sowie damit hergestellte pharmazeutische Zubereitungen.

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

				MR	Mauritanion
AT	Österreich	FR	Frankreich	MW	Malawi
AU	Australien	GA	Gabon	NL	Niederlande
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BE	Belgien		Guinea	NZ	Neusceland
BF	Burkina Faso	GN	Griechenland	PL	Polen
8G	Bulgarien	GR		PT	Portugal
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumänicn
BR	Brasilien	ΙE	Irland	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea		Slowakischen Republik
CH	Schweiz	KR	Republik Korca	SK	-
CI	Côte d'Ivoire	ΚZ	Kasachstan	SN	Senegal
CM	Kamerun	LI	Licchtenstein	SU	Soviet Union
cs	Tschechoslowakei	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
cz	Tschechischen Republik	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland	MC	Monaco	UA	Ukraine
DK	Dänemark	MG	Madagaskar	us	Vereinigte Staaten von Amerika
		MI.	Mali	VN	Vietnam
ES	Spanien Stanlag 1	MN	Mongolei		
FI	Finnland				

# 2-Arylpropionsäure-Zubereitungen und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft neue Zubereitungen von 2-Arylpropionsäuren mit verbesserter Tablettierbarkeit und verbesserter Festigkeit, die insbesondere Ibuprofen-Racemat, S-Ibuprofen oder Mischungen von R- und S-Ibuprofen sowie übliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthalten sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

2-Arylpropionsäurederivate wie Ibuprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Tiaprofen oder Pirprofen sowie deren Enantiomeren werden in der Therapie als nichtsteroidale Antiphlogistika, Antirheumatika, Analgetika oder Antipyretika eingesetzt.

Aus technologischer Sicht besitzen diese Arzneistoffe Nachteile. Sie sind in Wasser nur schlecht löslich und besitzen relativ niedrige Schmelzbereiche. So schmilzt z.B. das Ibuprofen-Racemat bei ca. 75-77°C, das Flurbiprofen-Racemat bei ca. 110-111°C und das Ketoprofen-Racemat bei ca. 94°C. Di Enantiomere des Ibuprofens schmelzen sogar schon bei ca. 50°C.

Stoffe mit niedrigem Schmelzbereich führen bekannterweise bei der Tablettierung infolge von Sintervorgängen und durch Kleben an den Stempeln und Matrizen der Tablettenpressen zu mehr oder weniger stark störenden Produktionsproblemen (H. Sucker, P. Fuchs und P. Speiser: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978, S. 381). Das Kleben dieser niedrigschmelzenden Arzneistoffe kann durch Zumischen großer Mengen von Antiklebmitteln (Formentrennmittel) behoben werden. Dabei werden die Mischungen jedoch hydrophob. Daraus wiederum resultiert eine verlangsamte Freisetzung des Arzneistoffes, verbunden mit einer verlangsamten Resorption oder sogar schlechte Bioverfügbarbeiten. Die Tabletten können auch infolge Überdosierung der Antiklebmittel zu weich werden.

Bis zu einem bestimmten Grad lassen sich die Komplikationen bei der Tablettenherstellung durch die Zugabe von bestimmten Tablettenhilfsstoffen, wie Antiklebmittel bzw. Schmiermittel, in höheren Dosen sowie durch eine drastische Reduktion der Preßgeschwindigkeit beheben. Darüber hinaus ist erfahrungsgemäß bei Tabletten, die niedrigschmelzende Ingredientien enthalten, nach bestimmten Lagerzeiten infolge von Sinterungen mit Nachhärtungen zu rechnen (K.H. Bauer, K.H. Frömming und C. Führer: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1986). Diese Nachhärtungen ziehen Verschlechterungen der Zerfallszeit und nicht ausreichende Arzneistoff-Freisetzungen bzw. nicht ausreichende Bioverfügbarkeiten nach sich.

Bisher wurde eine Tablettierung von 2-Arylpropionsäuren mit wechselndem Erfolg versucht, durch Zusatz von Formentrennoder Schmiermitteln, Trockenmitteln (z.B. hochdisperse Kieselsäure), geeigneten Füllmitteln und von starken Zerfallsbeschleunigern (z.B. Kollidon CL ®, querververnetztes PVP), vor allem jedoch durch überdurchschnittliche Erhöhungen der Zusatzmengen dieser Hilfsstoffe, diese Nachteile zu beheben.

In der Europäischen Patentanmeldung EP-A-0 267 321 ist in Ibuprofen enthaltendes Arzneimittel beschrieben, welches Ibuprofen nur in der S(+)-Form enthält. Dieses bekannte Arz-

4

85

. .

. J.

-

neimittel besitzt jedoch die oben genannten Nachteile, d.h. es läßt sich nur schlecht tablettieren.

Das Zusammensintern oder -schmelzen kann auch durch Zusatz von größeren Mengen an Füllmittel, zum Beispiel Cellulosepulver oder Lactose, oder durch Sprengmittel, zum Beispiel Stärke, vermindert werden. Zu hohe Zusätze von Sprengmittel haben jedoch meist zu weiche Tabletten mit erhöhter Friabilität zur Folge, da sich Stärke oder andere ähnlich elastische Stoffe allein oder in hoher Dosierung nur schlecht komprimieren lassen oder die Tabletten werden so groß, daß sie nur schwer zu schlucken sind.

In der Deutschen Patentanmeldung P 39 22 441.4 ist ein Verfahren beschrieben, die Tablettierbarkeit von Ibuprofen und S(+)-Ibuprofen zu verbessern. Es wurde gefunden, daß, wenn Ibuprofen oder S(+)-Ibuprofen ganz oder teilweise in ihre Calciumsalze überführt werden und diese zur Tablettenherstellung eingesetzt werden, die Tablettierbarkeit deutlich verbessert werden kann. Bereits 25 % Calciumsalz des entsprechenden Ibuprofens verbessern die Tablettiereigenschaften merklich, bevorzugt werden jedoch 50 bis 100 %. Weiterhin kann der übrige Teil des Ibuprofens in die ebenfalls höherschmelzenden Natrium- oder Ammoniumsalze überführt werden. Die Überführung des Ibuprofens in das Calciumsalz erfolgt durch Umsetzen mit einer wässrigen Lösung von Ca(OH) oder einem löslichen Calciumsalz. Vorzugsweise wird diese Umsetzung beim Granulationsprozeß mit durchgeführt. Dieses Verfahren zeigt zwei Nachteile:

Die Überführung des Ibuprofens in das Calciumsalz während der Granulierung ist aufwendig und technisch nicht leicht durchführbar. Die erheblichen Mengen an wässriger Lösung müssen abgedampft werden. Verglichen mit anderen Ibuprofensalzen ist Calciumibuprofenat schwer löslich in Wasser. Somit muß, insbesondere wenn der Anteil an Calciumibuprofenat in der Arzneiform sehr hoch ist, mit negativen Eigenschaften hinsichtlich Zerfall, Wirkstoff-Freisetzung und Bioverfügbarkeit gerechnet werden. So werden positive Tablettiereigenschaften mit Nachteilen hinsichtlich der Pharmakokinetik erkauft. Aufgrund der hohen Dosierung in der Grundrezeptur, z.B. des Ca-Na Glycinates, welches in molaren Mengen zugesetzt wird, resultieren sehr harte Tabletten, die teilweise Zerfallszeiten bis zu 3 Stunden zeigten.

Der vorliegenden Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde, 2-Arylpropionsäuren oder deren Enantiomere, insbesondere eine Ibuprofen, S- oder R-Ibuprofen oder Mischungen aus beiden Enantiomeren enthaltende Zubereitung mit verbesserter Tablettierbarkeit, verbesserter Pestigkeit und verbesserter Freisetzung sowie einfache wirtschaftliche Verfahren zu deren Herstellung zur Verfügung zu stellen.

Diese Aufgabe wird durch die in den Ansprüchen beschrieben n Merkmale gelöst bzw. gefördert.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß bereits beim trokkenen Mischen von 100 Gew.-Teilen von Ibuprofen oder anderen 2-Arylpropionsäuren mit ca. 50-500 Gew.-Teilen, vorzugsweis 50-150 Gew.-Teilen, Calciumverbindungen (z.B. CaHPO $_4$ , CaCO $_3$ , CA(OH) $_2$  etc.), d.h. ungefähr äquimolaren Mengen, ohne Probleme überraschend gut fließfähige und komplikationslos tablettierbare Pulv rg mische entstehen. Besonders gute Tablettiereigenschaften wurden erzielt, w nn als Calciumverbindung CaH(PO $_4$ ) eingesetzt wurde. Beim trockenen Zusammenmischen von z.B. Ibuprofen mit anderen in der

Tablettierung üblicherweise verwendeten Hilfsstoffen (z.B. mikrokristalline Cellulose, siehe EP-A-0 267 321, Seite 4, Beispiel 1) ist dies nicht der Fall (siehe Anlage). Solche Mischungen zeigen die beschriebenen Nachteile bei der Tablettierung. Die Unterschiede im Fließverhalten zeigen sich an den unterschiedlichen Böschungswinkeln des Pulvers von 23-27° bei erfindungsgemäßen Produkten gegenüber 38-40° bei Mischungen z.B. mit mikrokristalliner Cellulose.

Weiterhin wurde überraschenderweise gefunden, daß durch den üblichen Zusatz von Mg-stearat oder Ca-stearat, der Versuchsansatz leicht klebrig wurde und somit nur schwer tablettierbar war. Der Anteil an solchen Antiklebmitteln oder Formentrennmitteln oder Schmiermitteln konnte entgeg n herkömmlichen Rezepturen, z.B. bei Ibuprofen (EP-A-0 267 321) oder R-Flurbiprofen (DE-A-4028 906), reduziert werden bzw. solche Zusatzstoffe ganz entfallen.

Die vorliegende Erfindung betrifft also ein Verfahren, mit dem Arylpropionsäurederivate oder deren Enantiomere oder Mischungen enthaltende Arzneiformen unter weitgehendem Verzicht auf Schmiermittel oder Formentrennmittel, welche sich negativ auf die galenischen oder pharmakokinetischen Eigenschaften der Formulierung auswirken, hergestellt werden kann.

Bei der trockenen Vermischung und Tablettierung von 2-Arylpropionsäuren mit den erfindungsgemäßen Calciumverbindungen
entstehen im Gegensatz zu dem Verfahren der Feuchtgranulierung gemäß DE-A-3 922 441.4 die schwerlöslichen Calciumsalze
nur in geringer Menge, vorzugsweise 0.1 - 5 %, so daß die
Löslichkeit und demnach di Freisetzungsgeschwindigkeit der
Arylpropionsäure nicht verringert wird. Dies läßt sich
leicht durch Extraktion der Tabletten mit organischen

Lösungsmitteln, in denen die freie Propionsäure, nicht aber die entsprechenden Calciumsalze löslich sind, beweisen.

Bevorzugte Zubereitungen enthalten weiterhin ein Netzmittel, wie z.B. Na-Laurylsulfat, Tween, Na-Dioctylsulfosuccinat, oder ein anderes übliches Netzmittel in niedriger Dosierung, bevorzugt werden 0.1 bis 3 %, wodurch die Freisetzungsrate verbessert wird. Darüber hinaus können natürlich zusätzlich übliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthalten sein.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben einige erfindungsgemäße Rezepturen ohne die Erfindung zu beschränken.

#### Beispiel 1:

S-Ibuprofen Oblong-Tabletten

1 Tablette enthält:

S-Ibuprofen (ca. 99 % optische Reinheit)	300	mg
Emcompress (CaH(PO <sub>4</sub> )	240	mg
Explotab (Sprengmittel)	14	mg
Aerosil R 972 (Kieselgel)	6	mg

Die Substanzen werden vorgelegt und trocken zusammengeführt und anschließend durch ein z.B. 0.8 mm Sieb geschlagen und auf einer üblichen Matrizen-Tablettenpresse verpreßt. Weder in den Förderleitungen noch in den Matrizen wird ein Klump n oder Anbacken der Masse beobachtet. Die Tabletten weisen bei guter Härte einen raschen Zerfall im Wasser und eine schnelle Freisetzung des Wirkstoffes auf.

In den Abb. 1 und 2 ist die in vitro Freisetzung der erfindungsgemäßen Tablette mit 2 handelsüblichen Rezepturen verglichen, w lche Ibuprofenlysinat bzw. Ibuprofensäure und bekannte Hilfs- und Träg rstoffe enthalten.

In Abb. 3 ist der Plasma-Konzentrations/Zeitverlauf von S-Ibuprofen nach oraler Gabe einer erfindungsgemäßen Tablette dargestellt. Die Kurve zeigt, daß diese Tabletten den pharmakokinetischen Anforderungen entspricht.

# Beispiel 2:

S- und R-Ibuprofen Tabletten

#### 1 Tablette enthält:

SIbuprofen	(ca.	99	%	optische	Reinheit)	100	mg
RIbuprofen	(ca.	99	કૃ	optische	Reinheit)	50	mg
Emcompress						140	mg
Explotab						9	mg
Aerosil R 972	2					3	mg

Herstellung und Eigenschaften wie Beispiel 1.

#### Beispiel 3:

Ibuprofen-Racemat Tabletten

1	Tal	h1	ett.	e er	th	ä٦	+.

Ibuprofen Racemat	300	mg
CaCO <sub>3</sub>	210	mg
Explotab	14	mg
Aerosil R 972	6	mg
Na-Laurylsulfat	3	mg

Herstellung wie Beispiel 1.

### Beispiel 4:

Ketoprofen Kapseln

1 Kapsel enthält:

S-Ketoprofen	(ca.	95	e B	optische	Reinheit)	50	mg
CaHPO <sub>4</sub>						40	mg
Tween						1	mg
Aerosil						1	mg

Abfüllung der trocken gemischten Pulver in Hartgelatine-Kapseln.

#### Beispiel 5:

Flurbiprofen Dragees:

1 Dragee enthält:

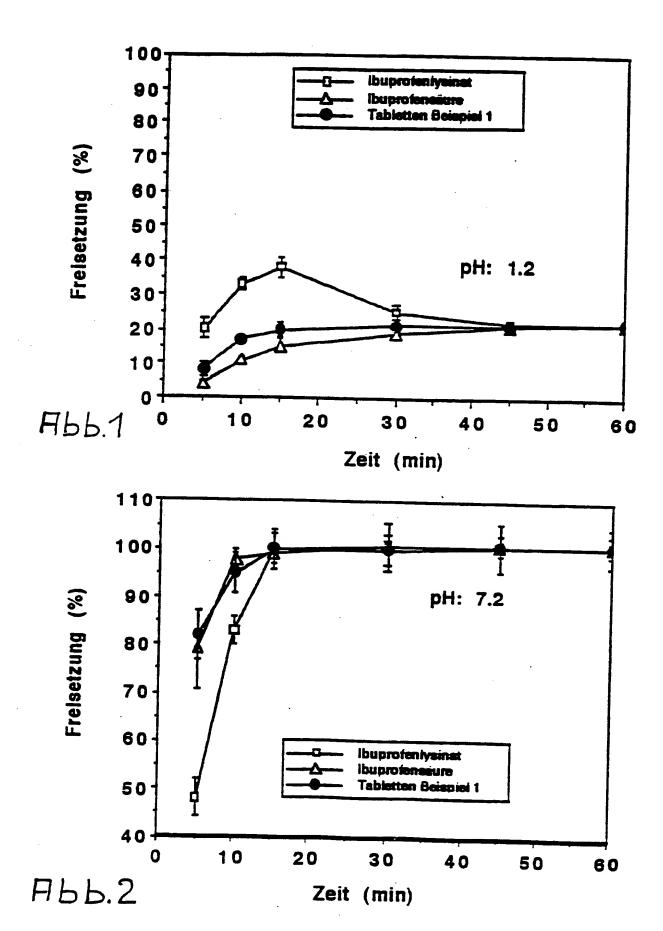
R-Flurbiprofen	(ca.	98	ક	optische	Reinheit)	50	mg
Emcompress						40	mg
Explotab						4	mg
Aerosil R 972			•		*	2	mg

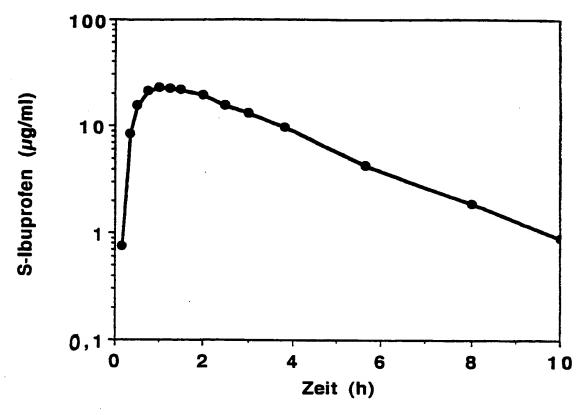
Herstellung analog Beispiel 1.

Die Kerne werden anschließend nach bekannten galenischen Rezepturen mit einer Zuckerlösung zum Dragee überzogen.

# Patentansprüche

- 1. Verfahren zur Herstellung von Zubereitung aus 2-Arylpropionsäurederivaten mit verbesserter Tablettierbarkeit, welche an sich bekannte Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß die Arylpropionsäure mit einer Calciumverbindung gemischt wird, und nach Zusatz der übrigen Hilfsund/oder Trägerstoffe direkt zu Tabletten verpreßt wird.
- Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Hilfsstoff ein pharmazeutisch verträgliches Netzmittel verwendet wird.
- 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Ibuprofen-Racemat oder S-Ibuprofen als Arylpropionsäurederivat verwendet wird.
- 4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Calciumverbindung CaH=(PO<sub>4</sub>) oder CaCO<sub>3</sub> enthalten ist.
- 5. Pharmazeutische Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4.





**ПЬЬ.З** 

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/EP93/01243

1	SSIFICATION OF SUBJECT MATTER						
Į.	Int. Cl. <sup>5</sup> : A61K 31/19; A61K 9/20						
<del></del>	o International Patent Classification (IPC) or to both	national classification and IPC					
	DS SEARCHED						
l .	cumentation searched (classification system followed by	classification symbols)					
	. Cl. <sup>5</sup> : A61K						
Documentati	on searched other than minimum documentation to the ex	xtent that such documents are included in th	e fields searched				
Electronic da	ta base consulted during the international search (name o	of data base and, where practicable, search to	erms used)				
C. DOCU	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT						
Category*	Citation of document, with indication, where ap	ppropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.				
Х	EP, A, O 295 212 (WARNER L 14 December 1988, see o see page 3, lines 19-25 see page 4, lines 34-45	claims 1,5,12-15	1,3-5				
X	EP, A, O 241 615 (WARNER LAMBERT COMPANY) 21 October 1987, see claims 1-4,9 see page 3, line 43 - page 4, line 11 see example 2						
А	US, A, 4 873 231 (WALTON of see claims 1-3 see example 13 see column 6, lines 30		1,3-5				
Furthe	er documents are listed in the continuation of Box C.	See patent family annex.	·				
"A" docume to be of	to be of particular relevance						
"L" docume	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other						
special reason (as specified)  "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means.  "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination							
"P" docume	ent published prior to the international filing date but later than crity date claimed	being obvious to a person skilled in the "&" document member of the same patent					
Date of the	Date of the actual completion of the international search  Date of mailing of the international search rep rt						
30 Jun	e 1993 (30.06.93)	20 July 1993 (20.07.93)					
	an Patent Office	Authorized officer					
Facsimile N		Teleph ne No.					

## ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

ΕP 9301243 SA 74200

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

30/0

30/06/93

Patent document cited in search report	Publication date	Pate me	Publication date	
EP-A-0295212	14-12-88	AU-B- AU-A- JP-A- ZA-A-	603445 1641888 63310816 8802783	15-11-90 15-12-88 19-12-88 20-10-88
EP-A-0241615	21-10-87	US-A- AU-B- AU-A- CA-A- DE-A- JP-A-	4820523 569431 6113786 1267605 3681582 62242619	11-04-89 28-01-88 22-10-87 10-04-90 24-10-91 23-10-87
US-A-4873231	10-10-89	US-A- US-A-	5034416 5173287	23-07-91 22-12-92

			Internationales Aktenze	1/EP 93/01243
I. KLASSII	FIKATION DES ANM	ELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren b	Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>	
		lassifikation (IPC) oder nach der nationalen K	Lassifikation und der IPC	
Int.Kl	. 5 A61K31/1	9; A61K9/20	·	
II. RECHE	RCHIERTE SACHGE	вієте		
		Recherchierter Min	ndestprüfstoff <sup>7</sup>	
Klassifikat	tionssytem	Ki	assifikationssymbole	
Int.Kl	. 5	A61K		
		Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff geh unter die recherchierten		
	HLAGIGE VEROFFE			
Art.°	Kennzeichnung der	Veröffentlichung 11, soweit erforderlich unter	Angabe der maßgeblichen Teile 12	Betr. Anspruch Nr. 13
X	14. Dez siehe A siehe S	295 212 (WARNER LAMBERT   ember 1988 nsprüche 1,5,12-15 eite 3, Zeile 19 - Zeile	25	1,3-5
X	EP,A,O 21. Okt siehe A	eite 4, Zeile 34 - Zeile  241 615 (WARNER LAMBERT ober 1987 nsprüche 1-4,9	COMPANY)	1,3-5
A	11 siehe B	eite 3, Zeile 43 - Seite eispiel 2 873 231 (WALTON J. SMITH		1,3-5
	10. Okt siehe A siehe B	ober 1989 nsprüche 1-3 eispiel 13 palte 6, Zeile 30 - Zeil 		
"A" Ve de "E" ilit "L" Ve zw fen naz an "O" Ve ein be "P" Ve	eröffentlichung, die den finiert, aber nicht als kieres Dokument, das je nicht an Anmeidedatum veröffentlichung, die gee eifelhaft erscheinen zu nillichungsdatum einer: ankten Veröffentlichung deren besonderen Grun eröffentlichung, die sich es Benutzung, eine Auszieht eröffentlichung, die vor	nassen, oder durch die das veror- inderen im Recherchenbericht ge- gelegt werden soll oder die aus einem id angegeben ist (wie ausgeführt) h auf eine midliche Offenbarung, sstellung oder andere Maßnahmen dem internationalen Anmeldeda-	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem i meidedatum oder dem Prioritätsdatum wist und mit der Anmeldung nicht kollidie Verständnis des der Erfindung zugrundel oder der ihr zugrundeliegenden Theorie:  "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutt te Erfindung kann nicht als neu oder aus keit beruhend betrachtet werden.  "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutt te Erfindung kann nicht als auf erfinder ruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung kann nicht als auf erfinder ruhend betrachtet werden, wenn die Veröfentlichung gebracht wird und deinen Fachmann naheliegend ist  "A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben	eröffentlicht worden ert, sondern nur zum ilegenden Prinzips angegeben ist ang; die beanspruch- f erfinderischer Tätig- ang; die beanspruch- ischer Tätigkeit be- iffentlichung mit chungen dieser Kate- iese Verbindung für
	Abschlusses der intern	ationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Reche	rchenberichts
	_	UNI 1993	20.07	
			Tinescabilità des berelles sebalatas Dadina	

**EUROPAISCHES PATENTAMT** 

VENTURA AMAT A.

#### ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9301243 SA 74200

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im ohengenannten internationalen Recherchenhericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

30/06/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitgli Pater	Datum der Veröffentlichung	
EP-A-0295212	14-12-88	AU-B- AU-A- JP-A- ZA-A-	603445 1641888 63310816 8802783	15-11-90 15-12-88 19-12-88 20-10-88
EP-A-0241615	21-10-87	US-A- AU-B- AU-A- CA-A- DE-A- JP-A-	4820523 569431 6113786 1267605 3681582 62242619	11-04-89 28-01-88 22-10-87 10-04-90 24-10-91 23-10-87
US-A-4873231	10-10-89	US-A- US-A-	5034416 5173287	23-07-91 22-12-92

THIS PAGE BLANK (USPTU)